



HAL
open science

Facteurs dosimétriques prédictifs de paralysie faciale après radiothérapie stéréotaxique de schwannomes vestibulaires par Cyberknife®: retour sur dix ans d'expérience

William Gehin

► To cite this version:

William Gehin. Facteurs dosimétriques prédictifs de paralysie faciale après radiothérapie stéréotaxique de schwannomes vestibulaires par Cyberknife®: retour sur dix ans d'expérience. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042819

HAL Id: hal-04042819

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042819>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
Troisième cycle de Médecine Spécialisée en Oncologie Radiothérapie

Par

William GEHIN

Le 04-04-2022

**FACTEURS DOSIMETRIQUES PREDICTIFS DE PARALYSIE
FACIALE APRES RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DE
SCHWANNOMES VESTIBULAIRES PAR CYBERKNIFE® :
RETOUR SUR DIX ANS D'EXPERIENCE**

Membres du jury :

M. le Professeur Didier PEIFFERT

Président du Jury

M. le Professeur René ANXIONNAT

Juge

Mme. le Docteur Benoîte LASSALLE

Juge

Mme. le Docteur Valérie BERNIER-CHASTAGNER

Directrice de thèse

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Asseseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER, Dr Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Interface avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargés de mission

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PASS : Pr Mathias POUSSSEL

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET – Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER – Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL – Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT – Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ – Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Jean-Pierre KAHN - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3° sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2° sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5° sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4° sous-section : Pédo-psychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*
Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : *Oto-Rhino-Laryngologie*
Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de Service du Département de Radiothérapie de l'ICL

Responsable du Service Universitaire de Radiothérapie

Directeur des Affaires Médicales et des Relations Extérieures

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse et en apportant vos connaissances à la critique de ce travail.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et vous nous avez permis de progresser tout au long de notre internat. Nous vous en remercions très sincèrement.

Nous vous sommes infiniment reconnaissants pour votre confiance, vos précieux conseils et votre soutien.

Nous espérons en être dignes.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur René ANXIONNAT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de Neuroradiologie Diagnostique et Thérapeutique – CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur d'apporter votre expertise dans le domaine de la radiologie cérébrale à la critique de notre travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité dans ce projet.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Benoîte LASSALLE

Praticien Hospitalier

Service de Médecine Physique et de Réadaptation – IRR Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur d'apporter votre expertise dans le domaine de la rééducation de la paralysie faciale à la critique de notre travail.

Nous vous remercions de nous permettre d'approfondir nos connaissances dans ce domaine.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Valérie BERNIER-CHASTAGNER

Praticien Hospitalier

Service de Radiothérapie et Curiothérapie - ICL

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de diriger et de juger cette thèse.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous associant à ce travail et nous espérons en être dignes. Merci pour votre implication, votre disponibilité et votre diplomatie tout au long de celui-ci.

Nous vous remercions également pour votre enseignement tout au long de notre internat, et pour la découverte de nombreux domaines au sein de la radiothérapie. Votre pédagogie et votre bienveillance nous ont beaucoup touché.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A mes Maîtres,

Au Dr Faivre, merci pour ton enseignement de la radiothérapie et de sa rigueur, et pour ton exemple d'organisation et d'efficacité. Tu as toujours été disponible pour répondre à mes questions et m'aider.

Au Dr Royer, le premier à m'avoir pris sous son aile au début d'internat, toujours avec gentillesse, bienveillance et humour. Merci pour ta présence amicale, au sein du service et à l'extérieur.

Au Dr Renard, merci à toi pour tes explications riches, ton dévouement pédagogique, ton amitié et ta confiance.

Au Dr Mansuy, pour être un modèle sans faille de prévenance, d'abnégation et de générosité.

Au Dr Henrot, pour votre accueil et votre bienveillance tout au long d'un semestre.

Aux Drs. Charra-Brunaud et Jolnerovski, pour votre enseignement et vos expertises que vous avez eu la patience de me transmettre.

Aux Drs. Cuenin, Demogeot et Stefani, pour votre aide et vos conseils. Vous me montrez le chemin que je vais bientôt parcourir.

A l'ensemble des médecins des Départements de Radiothérapie, de Radiologie, d'Oncologie Médicale et des Soins de Support de l'ICL, pour votre soutien au quotidien et votre implication dans ma formation.

Aux médecins du service d'Oncologie du CHR de Mercy, et particulièrement Dr Longo, merci de votre accueil et de votre confiance.

Aux médecins du service d'Oncologie Pédiatrique du CHRU de Nancy et au Pr. Chastagner, pour m'avoir accueilli le temps d'un semestre dans cet univers si particulier de la pédiatrie.

A ma famille,

A ma mère, qui m'a toujours soutenu dans ce que j'entreprenais. Merci pour ton éducation et pour m'avoir transmis ta répartie et ton empathie. J'espère te rendre fière.

A ma grand-mère, je sais à quel point tu aurais aimé être présente aujourd'hui. Là où tu es, je te dédie cette thèse.

A mon oncle.

A ma filleule Éléonore.

A mes proches,

A Hervé, mon meilleur ami depuis plus de vingt ans. Merci pour tous ces souvenirs et ces bons moments. J'espère que l'on restera une constante dans la vie de l'autre pendant encore bien des décennies.

A Chichi. A ta grande déconvenue, je te rejoins parmi les « vrais » docteurs. Tu resteras cependant toujours mon seul et unique notable de Folschviller.

A Camille et Guillaume, merci pour votre amitié et votre soutien tout au long de mon internat. Et merci pour ces très nombreux dîners pâtes aux crevettes. J'ai hâte de voir grandir Côme.

A Yaël et Virginie, pour être toujours disponibles lorsque j'ai besoin de conseils et d'une oreille attentionnée. Promis, la prochaine histoire sera différente.

A Sarah, merci pour Zotero.

A mes amis,

A mes métalleux préférés : Guillaume, Doan, Sébastien, Laurent C.y. et Laurent C.t. Je nous souhaite de vivre ensemble encore de nombreuses et intenses éditions du Hellfest.

A mon groupe de sportifs : merci à Thibault de continuer à croire en moi (même quand je n'y crois moi-même plus). Merci à Alice pour nos sorties footing et piscine. Merci à Alicia pour nos sorties vélo.

A mon groupe de plongée : merci à mes instructeurs Quentin et Hervé. Merci à Annabelle, Marion et Cathy pour leur patience infinie à m'attendre quand je nage.

A Laurent et à Frédéric, pour notre espoir du « Big Squeeze » qui devait nous rendre millionnaires. Laissez-moi une place prochaine dans votre empire immobilier.

A Charles, pour nos soirées ciné.

A Laura, pour tes conseils et tes bonnes infos tout au long de ces études.

A Lucie, la meilleure des externes. Pour cette œuvre d'art que j'ai toujours affichée chez moi.

A mon ancien groupe de D4, Nicolas, Clément et Philippe, pour m'avoir permis d'avoir le classement que j'ai eu.

A mon ancienne vie : merci à Yann L.H., pour l'exemple que tu fus et cette injection massive de volatilités à jamais gravée dans les annales. Merci à mes anciens N+1 et N+2 : Emmanuelle L., Romain F., Jean-Pierre D, Guillaume B.

A Aude pour ces sept années ensemble.

Aux équipes paramédicales de l'ICL,

A l'équipe soignante du 1^{er} Daum qui m'a accueillie lors de mon premier semestre d'internat,

Aux médecins,

Aux manipulateurs de radiothérapie,

Aux secrétaires,

A Julia, pour ton aide précieuse et ta disponibilité pour cette thèse.

A mes co-internes de radiothérapie,

A Marie, Nicolas, Ida, Juliette, Emma, Céline, Agathe, Constance

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	21
1. Les schwannomes vestibulaires	21
1.1. Généralités et épidémiologie	21
1.2. Symptomatologie.....	22
1.3. Diagnostic et classification	22
1.4. Stratégie thérapeutique	23
2. La radiothérapie dans le traitement du schwannome vestibulaire.....	24
2.1. Les techniques de radiothérapie.....	24
2.2. La paralysie faciale après traitement.....	25
3. Présentation synthétique de l'étude.....	26
3.1. Rationnel	26
3.2. Méthode et recrutement.....	26
3.3. Objectif	27
ARTICLE	28
Introduction	28
Material and methods	29
Results	31
Discussion	33
Conclusion.....	35
References	36
Tables and Figures	39
DISCUSSION	45
1. Caractéristiques de la cohorte étudiée	45
2. Taux d'incidence de paralysie faciale après radiothérapie.....	45
3. Impact de la dose maximale prescrite sur la paralysie faciale	46
4. Identification des facteurs dosimétriques prédictifs de paralysie faciale.....	47
5. Taux de contrôle tumoral local.....	49
6. Limites de l'étude et perspectives	49
7. Conclusion.....	50
BIBLIOGRAPHIE	51

ABBREVIATIONS

CK	CyberKnife®
CTV	<i>Clinical Tumor Volume</i>
Dmax	Dose Maximale
GK	Gamma Knife
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
GTVmax	Dose maximale reçue par le GTV
GTVmean	Dose moyenne reçue par le GTV
GTVmin	Dose minimale reçue par le GTV
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICL	Institut de Cancérologie de Lorraine
NF2	Neuro-Fibromatose de type 2
OAR	Organe à Risque
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
PTVmax	Dose maximale reçue par le PTV
PTVmean	Dose moyenne reçue par le PTV
PTVmin	Dose minimale reçue par le PTV
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SRT	<i>Stereotactic Radiotherapy</i>
TPS	<i>Treatment Planning System</i>
VS	<i>Vestibular Schwannoma</i>

INTRODUCTION

1. Les schwannomes vestibulaires

1.1. Généralités et épidémiologie

Les schwannomes vestibulaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens des cellules de Schwann qui entourent les fibres nerveuses du nerf cochléo-vestibulaire. Le nerf cochléo-vestibulaire, 8^e paire des nerfs crâniens, se divise en deux branches principales : le nerf cochléaire responsable de la transmission des perceptions sonores, et le nerf vestibulaire intervenant dans la gestion de l'équilibre. Dans 80% des cas, les schwannomes se développent aux dépens de la portion vestibulaire, et dans 20% des cas aux dépens de la portion cochléaire (1).

Les schwannomes vestibulaires sont les troisièmes tumeurs intracrâniennes bénignes les plus fréquentes, après les méningiomes et les adénomes hypophysaires (2). Ils peuvent se développer au sein du canal auditif interne ou dans l'angle ponto-cérébelleux. Ils représentent 5 à 8% des tumeurs cérébrales, et 80% des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux chez l'adulte (3).

Dans la majorité des cas (95%), les schwannomes vestibulaires ont une présentation unilatérale, d'origine non génétique, avec une incidence de l'ordre de 1 à 2 pour 100 000 personnes (4). Les formes bilatérales interviennent principalement dans un contexte de maladie génétique, la plus fréquente étant la neurofibromatose de type 2 (NF2).

L'âge médian au diagnostic de schwannomes se situe autour de 50 ans, sans prédominance de côté, et est sensiblement plus fréquent chez les femmes par rapport aux hommes. Un antécédent de radiothérapie sur le trajet du nerf cochléo-vestibulaire est le seul facteur à risque environnemental qui a été clairement identifié (5).

La croissance tumorale des schwannomes est lente, avec une vitesse axiale moyenne de 0 à 4 mm par an (6,7). Cette croissance est cependant non-linéaire et imprévisible, aucun facteur prédictif d'évolutivité (que ce soit l'âge ou le sexe du patient, la taille ou la localisation de la tumeur) n'ayant été mis en évidence (8,9). De façon approximative, la moitié des tumeurs progresseront dans les 5 ans après leur diagnostic (10–12).

1.2. Symptomatologie

La présentation clinique la plus fréquente des schwannomes vestibulaires est une perte auditive unilatérale (présente dans 90% des cas), progressive, rarement brutale (5 à 20% des patients (13)), fréquemment accompagnée d'acouphènes (70%), que l'on suppose être secondaire à une compression ischémique progressive du nerf cochléaire (14). Sans traitement, plus de la moitié des patients perdent une audition fonctionnelle du côté atteint dans les 3 à 4 ans après diagnostic (15,16). La baisse de l'audition est la principale cause conduisant au bilan et au diagnostic de schwannome vestibulaire.

La fréquence des symptômes vestibulaires (vertiges, troubles de l'équilibre, chutes, ataxie vestibulaire) varie largement entre les séries publiées (de 17 à 75% des patients). Ces symptômes semblent être fréquemment sous-diagnostiqués du fait d'un processus de compensation qui se met en place pour faire face à leur installation lente et progressive (17).

Plus rarement, les volumineuses tumeurs peuvent entraîner des paresthésies et dysesthésies faciales (15%) par atteinte du nerf trijumeau, des paralysies faciales (10%) par atteinte du nerf facial, et exceptionnellement des compressions du tronc cérébral et des hydrocéphalies (18).

1.3. Diagnostic et classification

Le bilan diagnostique des schwannomes vestibulaires repose sur l'imagerie cérébrale, aujourd'hui dominée par l'IRM. La recherche d'une preuve histologique est exceptionnellement nécessaire. La séquence T1 d'IRM, avant et après injection de gadolinium, est la séquence de choix pour le diagnostic initial et le suivi post-thérapeutique à la recherche de récurrence tumorale (19,20). La présentation habituelle à l'imagerie du schwannome est une masse nodulaire solide élargissant le canal acoustique interne, apparaissant en iso-T1, hyper-T2 hétérogène, et se rehaussant fortement au gadolinium, habituellement sans calcifications.

L'amélioration des méthodes diagnostiques et de leur accessibilité (en particulier l'IRM) explique l'augmentation constante depuis les années soixante-dix du nombre de diagnostics de schwannome vestibulaire, associée à une diminution de leur taille et volume au diagnostic (21).

Les schwannomes vestibulaires sont classés selon la classification de Koos. Le stade I correspond à une petite tumeur située exclusivement en intra-canalair. Quand la tumeur est suffisamment développée pour déborder dans l'angle ponto-cérébelleux, elle est classée stade II si elle ne touche pas le tronc cérébral ni le cervelet, et stade III s'il existe un contact avec ces structures. Le stade IV regroupe les tumeurs volumineuses entraînant un effet de masse sur le cervelet et/ou le tronc cérébral.

1.4. Stratégie thérapeutique

Le choix de la modalité thérapeutique est multifactoriel, devant prendre en compte le patient (âge, état général, comorbidités) et ses préférences, les symptômes au diagnostic et en particulier l'existence d'une audition fonctionnelle résiduelle, d'éventuelles atteintes des nerfs crâniens de proximité (trijumeau, facial), la taille et la localisation de la tumeur, ainsi que son évolution naturelle.

La décision thérapeutique doit mettre en balance d'un côté le contrôle local tumoral, et de l'autre côté la conservation, autant que possible, d'une audition fonctionnelle utile et de l'équilibre, ainsi que de la préservation des nerfs crâniens, en particulier du nerf facial (22,23). La mortalité liée au schwannome vestibulaire et à son traitement est quasiment nulle : la qualité de vie avant et après thérapeutique est par conséquent le principal élément à considérer pour discuter avec le patient de la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Les deux principales options thérapeutiques actuelles sont la chirurgie (essentiellement par abord retro-sigmoïdien ou par voie trans-labyrinthique) et la radiothérapie (radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique). En-dehors des volumineuses tumeurs de plus de 3cm ou de grade 4, qui nécessitent une chirurgie de décompression (parfois associée à une radiothérapie adjuvante sur les résidus tumoraux), la radiothérapie et la chirurgie présentent un taux de contrôle local similaire (5). La radiothérapie semble cependant offrir une meilleure conservation de l'audition et des paires crâniennes (24–28), mais il n'existe cependant pas d'étude comparative randomisée dédiée permettant une comparaison formelle et rigoureuse entre ces deux modalités.

Une surveillance peut être proposée pour les petites tumeurs asymptomatiques de grade I. Mise à part le cas particulier de l'utilisation de l'immunothérapie par Bevacizumab dans la NF2, il n'y a pas de place pour les traitements médicamenteux dans la prise en charge du schwannome vestibulaire (24).

2. La radiothérapie dans le traitement du schwannome vestibulaire

2.1. Les techniques de radiothérapie

La radiothérapie a été utilisée dans le traitement du schwannome vestibulaire pour la première fois en 1967, et est aujourd'hui une alternative à la chirurgie de plus en plus pratiquée (29–33). Elle peut être réalisée de façon exclusive, ou en adjuvant sur les résidus après chirurgie ou en cas de récurrence.

Deux techniques de radiothérapie sont principalement utilisées. D'une part la radiochirurgie, utilisant des appareils tels que le Gamma Knife, qui réalise un traitement en séance unique mais nécessite la fixation à la boîte crânienne, sous anesthésie locale, d'un cadre rigide en titane. D'autre part, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, réalisée avec des machines de type CyberKnife®, qui permet de fractionner la dose délivrée sur plusieurs séances. Les recommandations de l'association européenne de neuro-oncologie EANO (24) ne privilégient pas une méthode de radiothérapie par rapport à une autre.

Le CyberKnife® est un système de radiothérapie robotisée comprenant un accélérateur miniaturisé de 6 MeV, un bras robotique offrant 6 axes de liberté (autorisant rotations et translations) et un système de guidage par rayons X en temps réel (34), permettant une conformation optimale sur des volumes tumoraux irréguliers (35,36). L'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® sur les schwannomes vestibulaires (sporadiques ou dans le cadre d'une NF2) a été documentée par différentes études (37–40), avec des taux de contrôle local à 5 ans entre 90% et 100% en fonction des séries (29–33,41–45) tout en permettant une meilleure préservation de l'audition qu'en cas de traitement chirurgical. En effet, une audition fonctionnelle (si présente avant traitement) est conservée chez 50 à 75% des

patients dans les premières années après radiothérapie stéréotaxique, et au long-cours (au-delà de 10 ans) chez environ la moitié des patients (39).

2.2. La paralysie faciale après traitement

La paralysie faciale résulte de l'atteinte du nerf facial, 7^e paire de nerfs crâniens, qui traverse l'oreille interne au voisinage du nerf cochléo-vestibulaire au sein du rocher (paquet acoustico-facial). Cette atteinte peut résulter d'une lésion directe du nerf facial par le schwannome (par compression ou par envahissement) ou être séquellaire du traitement chirurgical ou radiothérapeutique.

Une paralysie faciale se déclare ou s'aggrave dans les 2 années après radiothérapie chez 0 à 8% des patients en fonction des séries (5,24,39,41,46). En comparaison avec le traitement chirurgical, dont le taux de paralysie faciale à un an du traitement se situe entre 8 et 48% en fonction des publications (5), la radiothérapie offre un meilleur taux de préservation du nerf facial (43–45,47).

Deux principales échelles permettent d'évaluer la gravité de la paralysie faciale : la classification de Portmann qui évalue séparément l'activation de différents muscles de la face (frontal, orbiculaire de l'orbite et de la bouche, zygomatique, mentonnier, risorius) pour en tirer un score sur 20 points, et la classification de House & Brackmann qui stadifie l'asymétrie du visage (lèvres, front, fermeture palpébrale) avec des grades échelonnés d'un à six.

La paralysie faciale, en plus d'avoir un impact majeur sur les activités sociales et la qualité de vie des patients par impotence fonctionnelle et atteinte esthétique (48,49), peut conduire à des complications oculaires du fait de l'occlusion incomplète des paupières, telles que kératites, ulcères cornéens voire perforations de la cornée. Dans les cas sévères de paralysie faciale, des tentatives chirurgicales de réhabilitation de la face (anastomose hypoglosso-faciale) ou, en cas d'échec, de protection de l'œil (blépharoplastie) peuvent être proposées. Une corticothérapie de courte durée est fréquemment prescrite lors du diagnostic de paralysie faciale post-thérapeutique, mais son efficacité reste à être démontrée (5).

La rééducation auprès de professionnels spécialement formés représente une part importante du traitement de la paralysie faciale. Les techniques de mobilisation des tissus mous, les exercices actifs aidés, les méthodes de relaxation et de méditation ont toutes prouvé leur efficacité (50). L'utilisation de thérapies par laser et le renforcement musculaire analytique avec utilisation de l'EMG en feedback peuvent également apporter un bénéfice clinique (51,52).

3. Présentation synthétique de l'étude

3.1. Rationnel

L'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) propose depuis plus de dix ans un traitement des schwannomes vestibulaires par radiothérapie stéréotaxique fractionnée sur CyberKnife®. Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) bimestrielle, réunissant radiothérapeutes, chirurgiens ORL, neurochirurgiens et médecins rééducateurs, est spécialement dédiée à la discussion des dossiers de schwannomes vestibulaires et au choix de la modalité thérapeutique (entre surveillance, chirurgie ou radiothérapie) le plus adapté à chacun des cas.

Le choix du traitement doit répondre à deux objectifs : permettre le meilleur contrôle tumoral local tout en évitant au mieux les séquelles post-thérapeutiques sur l'audition, l'équilibre et les nerfs crâniens. La préservation du nerf facial, du fait de l'impact majeur d'une paralysie faciale sur la qualité de vie des patients, est ainsi un des enjeux principaux dans le traitement du schwannome vestibulaire.

3.2. Méthode et recrutement

Notre étude s'est portée sur les patients traités entre 2010 et 2020 par radiothérapie stéréotaxique CyberKnife® pour un schwannome vestibulaire à l'ICL.

Après traitement, les patients sont revus systématiquement en consultation tous les 6 mois pendant un à deux ans, puis annuellement pour un suivi total de dix ans. Une imagerie (IRM cérébrale idéalement, scanner cérébral si IRM contre-indiquée) est réalisée avant chacune de ces consultations de surveillance. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes cliniques, en particulier d'une paralysie faciale, les patients sont réévalués de façon précoce.

Ainsi, à partir des données disponibles dans les dossiers médicaux (comptes rendus d'imagerie, courriers de consultation), nous avons pu identifier les patients ayant présenté une paralysie faciale post-radiothérapie, définie comme l'apparition de signes cliniques objectifs de paralysie faciale chez des patients indemnes avant traitement, ou par l'aggravation d'une paralysie faciale préexistante à la radiothérapie.

Les valeurs dosimétriques, indiquant les doses de radiothérapie prescrites ainsi que les doses effectivement reçues par les différents volumes d'intérêt (les volumes tumoraux cibles définis par le GTV (*Gross Tumor Volume*) et le PTV (*Planning Tumor Volume*), les organes à risque de proximité, essentiellement le tronc cérébral), ont été extraites à partir du système de planification de traitement (TPS) dédié au CyberKnife®.

3.3. Objectif

L'objectif de notre étude était d'évaluer le taux d'incidence des paralysies faciales après radiothérapie stéréotaxique dans notre centre, de le comparer aux séries publiées dans la littérature et d'identifier d'éventuels facteurs dosimétriques prédictifs.

Pendant les dix années de traitement couvertes par notre étude, différents schémas de traitement (dose, fractionnement, isodose de prescription) ont été utilisés. Cette diversité a permis une analyse fine de l'influence de différents facteurs dosimétriques sur le risque de paralysie faciale. A notre connaissance, une telle analyse dosimétrique n'est pas disponible dans la littérature.

**DOSIMETRIC PREDICTIVE FACTORS FOR FACIAL NERVE
PARALYSIS AFTER CYBERKNIFE® STEREOTACTIC
RADIOTHERAPY FOR VESTIBULAR SCHWANNOMAS:
A 10-YEAR SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE**

Introduction

Vestibular Schwannomas (VS) are benign tumors arising from Schwann cells of the vestibulocochlear cranial nerve VIII and constitute 6% of intracranial tumors (1). There are two primary types of VS which are physiologically distinct: sporadic VS, essentially unilateral and corresponding to most cases, and neurofibromatosis type 2 (NF2). Sporadic, unilateral VS are slow growing. On average, approximately half of all tumors are expected to grow over a 5-year period, with mean maximum diameter growth of 2.9 mm per year (2–5). Untreated, they may lead to unilateral sensorineural hearing loss, tinnitus, vertigo and unsteadiness and, for large tumors, may cause trigeminal and facial neuropathies as well as brainstem compression and hydrocephalus.

Different therapeutic strategies exist, depending on tumor size, clinical symptoms and patient's preferences (6). In large VS (>3 cm or with brainstem compression), surgery is the treatment of choice to reduce mass effect. For smaller or asymptomatic tumors, prospective studies have shown that radiation therapy is superior to microsurgery in terms of preserving facial nerve and hearing function, while having the same local control rate (7–11).

There are two main radiotherapy techniques used in the treatment of VS: single fraction radiosurgery (such as Gamma Knife (GK)) and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT). GK has been historically the first radiotherapy technique used as an alternative to surgery and

has thus been more studied than the alternative techniques. There does not seem to be any significant difference in terms of local control rates between those techniques (12), with a probability of tumor control greater than 91% at 3 and 5 years (13).

CyberKnife® (CK) is a maneuverable robotic radiotherapy unit that delivers SRT and has been shown to be effective for VS management, with a facial nerve toxicity following treatment ranging from 0% to 8% (14). Factors associated with facial nerve paralysis following GK have been studied (15), but dosimetric considerations specifically for CK are still lacking. The CK allows the delivering of stereotactic hypofractionated radiation without requiring skeletal fixation, as was historically the case for the GK.

This single-institution analysis reports our 10-year experience in 88 patients with VS treated with stereotactic CK. Over that period, our treatment planning and prescription evolved, allowing us to include different dosimetric practices. The main goal of our study was to explore dosimetric predictive factors for post-treatment facial paralysis.

Material and methods

Patient characteristics

We included all consecutive patients with VS treated with CK hypofractionated SRT in our institution between 2010 and 2020. Patients who undergone a second radiation therapy were excluded. All patients were discussed before treatment by a multidisciplinary team of radiation oncologists and specialized surgeons.

On MRI prior to the treatment, VS was classified according to the Koos tumor grading system. Grade 1 tumors involve only the internal auditory canal, while grade 2 tumors extend into the cerebellopontine angle, with no contact with the brainstem, and typically have a longitudinal diameter up to 20 mm. Grade 3 tumors occupy the cerebellopontine cistern, with no brainstem displacement, and usually have a longitudinal diameter up to 30 mm. Grade 4 tumors are large tumors displacing the brainstem and adjacent cranial nerves.

Procedure and treatment

Stereotactic radiotherapy treatments were delivered with a G4 (from 2010 to 2017) then a M6 (since 2017) CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, California) using circular cone or iris collimation systems.

Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI sequences and CT scan with 1 mm slice thickness were obtained and co-registered to delineate target and organ-at-risks (OAR) volumes. The gross tumor volume (GTV) was delineated as the area of contrast-enhancement on the T1-weighted MRI sequence. The clinical tumor volume (CTV) was defined as the GTV with no safety margin (CTV=GTV). The planning tumor volume (PTV) was defined as the CTV with a safety margin of 2 mm (PTV=CTV+2mm). That delineation procedure followed the ESTRO ACROP guidelines for target volume delineation of skull base tumors (16).

Clinical and radiological follow-up

Follow-up consultations occurred every 6 months during 1 to 2 years after treatment, then yearly up to 10 years after treatment. An MRI was performed before each of these consultations. In case of symptoms, an early consultation and MRI were organized. Tumor recurrence was defined as a sustained increase in tumor size on follow-up MRI imaging.

Post-treatment facial nerve paralysis was defined as either the onset of clinical symptoms or a non-transient worsening of a pre-radiotherapy facial nerve paralysis objectively observed by a medical physician. To classify those facial symptoms, we used the House-Backmann facial nerve grading system: grade I indicates a normal facial nerve function, grade II a mild dysfunction (slight weakness, normal symmetry at rest), grade III a moderate dysfunction (complete eye closure possible), grade IV a moderately severe dysfunction (incomplete eye closure), grade V a severe dysfunction (barely perceptible motion) and grade VI a total paralysis.

Dosimetric evaluation

To perform our dosimetric evaluation, for each case the GTV and PTV size in cm³, as well as the minimum, mean and maximal dose in Gy received by both the GTV and the PTV were reported, denoted respectively thereafter by GTV_{min}, GTV_{mean}, GTV_{max}, PTV_{min},

PTVmean and PTVmax. The mean and maximal dose received by the brainstem were also calculated.

Data analysis

Quantitative parameters were described as median and interquartile ranges and qualitative parameters as frequencies and percentages. Cumulative incidences of facial nerve paralysis were defined as the time from CK diagnosis to the onset of facial nerve paralysis. It was described with cumulative incidence methods while considering recurrences and deaths as competing events (17). The impact of patient, tumor and treatment characteristics on facial nerve paralysis was evaluated using the Fine and Gray model by univariate analyses (18). Results were presented as cause-specific hazard ratios and 95% confidence intervals. To illustrate the results, significant quantitative parameters in univariate analysis were dichotomized according to the threshold maximizing the cause-specific hazard ratio. The sum of all the dosimetric factors greater than these prespecified thresholds was computed. Due to strong correlation between dosimetric parameters, no multivariate analysis could be performed. Cumulative incidences of recurrence were also described with death as competing event. All statistical analyses were performed using SAS software v9.4 (Institute Inc., Cary, NC 25513). P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Patient and treatment characteristics

Baseline patient and tumor characteristics are presented in Table 1. There were 88 patients included in our study. Median follow-up was 37 months (IQR, 19-53). Four patients (4%) presented bilateral VS but were treated with surgery on one side and radiotherapy on the other side. Median age of the patients was 63 years (range, 27-88), and there was a higher proportion of female patients (60%). Mean tumor volume was 2.3 cm³ (range, 0.05-15.39) and there were mostly Koos grade II tumors (64%).

Prior to radiation therapy, 5 patients (6%) had received surgical resection. 80 patients (91%) presented a hearing loss, 44 patients (50%) presented tinnitus, 46 patients (52%) presented vestibular symptoms (imbalance or vertigo), 9 patients (10%) suffered from headaches, 10

patients (11%) described trigeminal nerve dysesthesia or neuralgia, and 8 patients (9%) objectively presented facial nerve palsy.

Different doses and fractionation planification were used (table 1). The two most representative prescription plans (77% of our patients) were 23.1Gy on the 70% isodose line (66% of our patients) and 24Gy on the 80% isodose line (10% of our patients), resulting on a maximum dose point ($D_{max} = \text{prescribed dose} / \text{isodose line}$) of respectively 33Gy for 30 patients (34%) and 30Gy for 58 patients (66%). The mean dose received by the GTV was 28.9 Gy (IQR, 27.7-30.4), with a minimal dose of 24.1 Gy (IQR, 22.5-26.9) and a maximal dose of 31.5 Gy (IQR, 30.0-33.0). The mean dose received by the PTV was 27.6 Gy (IQR, 26.8-28.1), with a minimal dose of 22.1 Gy (IQR, 19.4-23.0) and a maximal dose of 31.3 Gy (IQR, 30.0-33.0).

Local tumor control

After treatment, 7 patients had a tumor progression, and 2 patients died from causes not related to treatment or VS. The overall 2-year cumulative incidence of recurrence was 5%, 95%CI [1%;12%].

Treatment-related facial paralysis

At last follow-up, of all 88 patients, 20 patients developed new treatment-induced facial nerve dysfunction after radiotherapy within the 2 first years after treatment: 18 of them were without facial dysfunction before treatment and 2 of them experienced a worsening of their prior facial nerve paralysis. Regarding the other 6 patients who presented facial nerve dysfunction before treatment, 4 patients remained stable after radiation therapy and 2 patients showed an improvement.

Median time to occurrence was 9 months (IQR, 7-11). The 2-year cumulative incidence of facial nerve paralysis was 24% (95% CI = [16%;34%]) and is displayed on figure 1.

Of the 20 patients with treatment-induced facial nerve paralysis, 5 patients (29%) had a House-Brackmann (HB) grade II dysfunction, 6 patients (35%) had a HB grade III dysfunction, 3 patients (18%) had a HB grade IV dysfunction, 3 patients (18%) had HB grade V or VI dysfunction and sufficient clinical data were lacking to precisely classify the remaining 3 patients.

Of the 20 patients that presented post-treatment facial palsy, only 5 patients (24%) fully recovered by the end of our follow-up. All 20 patients received a corticosteroid treatment and were addressed to physical rehabilitation.

Predictive factors of facial paralysis

Univariate analyses (table 2) showed that age and initial tumor volume were not significant predicting factors for facial nerve dysfunction for our cohort ($p=0.213$ and $p=0.107$ respectively). Prescriptions with a Dmax of 33 Gy were at a substantially higher risk of facial paralysis than prescriptions with a Dmax less than or equal to 30 Gy (HR=4.51, 95% CI=[1.04;19.6], $p=0.045$). The 2-years cumulative incidences of facial paralysis were 32% [20%;44%] in the case of a 33 Gy Dmax, against 7% [1%;21%] otherwise (Figure 2).

The risk of facial nerve paralysis proportionally increased with GTVmean (HR 1.45, 95% CI [1.17;1.79]), GTVmin (HR 1.18, 95% CI [1.03;1.36]), PTVmean (HR 1.81, 95% CI [1.33;2.47]) and PTVmax (HR 1.51, 95% CI [1.07;2.15]). For those dosimetric variables, we identified thresholds doses above which the risk of facial paralysis was maximal (table 3): above 22 Gy for GTVmin, above 29 Gy for GTVmean, above 32 Gy for PTVmax and above 27 Gy for PTVmean. The 2-years cumulative incidence of facial paralysis was 36.7%[21.6%;52%] when GTVmean was over 29 Gy (against 13.4% [5.4%;25.1%] when GTVmean was less than 29 Gy), 33.9% [22%;46.2%] when PTVmean was more than 27 Gy (against 0% when less than 29 Gy), 33.2% [21%;45.9%] when PTVmax was over 32 Gy (against 6.8% [1.2%;19.9%] when under 32Gy) and 29.8% [19.2%;41.1%] when GTVmin was over 22 Gy (against 0% when less than 22 Gy). Cumulative incidences of facial paralysis according to these dosimetric variables are provided on figure 3.

The GTV size ($p=0.069$), the PTV size ($p=0.064$), the mean dose ($p=0.053$) and the maximal dose ($p=0.758$) to the brainstem were not significant predicting factors.

Discussion

Between 2010 and 2020, different doses and fractionation planification were used in our center, due to the evolution of service practices and to a desire to homogenize the treatment schedule with other kinds of brain tumors. Our series showed a significant lower facial nerve preservation

rate with a similar local tumor control rate than those published for other groups. A recent meta-analysis on 800 patients with VS treated with CK SRT (14) found an overall facial neuropathy rate of 2.0% (95% CI=[0.1%-3.0%]) and a mean tumor control rate of 96.3% (95% CI=[94.0%-98.5%]), with tumor marginal doses varying from 14 to 25Gy. Another recent series (19) on 82 patients treated with CK, with 3x7 Gy and 5x5 Gy treatment fractionations, showed similar rates (a 5-year local control rate of 96.3%, and a 5-year facial nerve preservation rate of 98%). Those series indicated a prescription on the 80% isodose. Prospective studies on radiosurgery using GK (1,15,20–24) revealed 5-year tumor control rates of 90-99% with facial nerve preservation rates of 95-100%, using tumor marginal doses between 12 and 14 Gy. There is therefore no significant difference in terms of facial nerve preservation rate and local control rate between the different modalities of stereotactic radiation therapy (6,21).

A lasting facial nerve paralysis can have a severe impact on quality of life and social activities. A physical rehabilitation (soft tissue mobilization, active assistive exercises, relaxation, meditation) with a therapist skilled in facial nerve paresis has been proved to improve facial nerve function (21,25,26). The main goal of this analysis was to understand why the patients of our institution developed more often post-treatment facial nerve damages. The predictive factors of post-treatment facial palsy that are commonly agreed upon in the literature are (27,28): a tumor size over 1.5cm³, an age over 60 years, a prior surgical resection, and doses received by the brainstem. In our series, none of those factors did result in a significant increase of risk for facial paralysis.

Our most prescribed treatment plan was 23.1 Gy on the 70% isodose line over 3 fractions, resulting on a maximum prescription dose (D_{max}) of 33 Gy. All the other treatment plans were prescribed on the 80% isodose line and had a lower D_{max}, ranging from 26.25 Gy to 30 Gy. Our analysis showed that our treatment plan with D_{max}=33Gy was at a higher risk of facial paralysis than the other plans: its 2-years cumulative incidence of FP was 32% [20%;44%], and only 7% [1%;21%] for the other planification treatments, a facial preservation rate more consistent with the published series. And indeed, the dosimetric analysis revealed overall higher doses delivered for this prescription: the GTV mean dose was on average 29.6 Gy versus 26.3 Gy, the PTV mean dose was on average 27.7 Gy versus 25.4 Gy and the PTV maximal dose was on average 32.8 Gy versus 28.3 Gy. Higher local doses, delivered on the tumor, seem therefore to be the most significant predictive factors for facial nerve dysfunction, no matter the age, the tumor size or the doses on the brainstem.

The sample size of patients (n=88) is on the lower side for similar studies and our series suffers some limitations. The retrospective nature of this work also introduces intrinsic shortcomings. We did not have enough precise clinical data to finely classify and follow up the clinical symptoms of the post-treatment facial dysfunctions. To be as objective as possible, we only incorporated documented facial nerve paresis in our analysis, without including facial spasms. Facial spasms may be an onset symptom of facial palsy, or a symptom of some facial nerve radiation-induced damage. It may therefore under-represent in some way the true incidence of facial nerve damages following CK in our analysis. On the other hand, our evolving prescription practices over 10 years allowed us to study different dose levels and their effects on post-treatment facial paralysis. Consequently, our series offers the opportunity to precisely analyze and identify significant dosimetric predictive factors for post-CK facial nerve injury. Such analyses were sparse in the previously studied series and were not concerned with facial nerve palsy as their primary goal. Our findings therefore represent an advancement in understanding facial nerve outcomes following stereotactic radiation therapy.

Our results suggest that an increase in doses delivered results in a significantly higher facial toxicity rate but unfortunately does not translate into a higher local tumor control rate. Cranial nerves preservation is one of the main objectives when deciding of the optimal treatment for VS. A special care should therefore be observed for the maximum tolerated doses delivered to the GTV and PTV, and the thresholds identified in our study may help the practitioners to tailor their prescription to minimize facial nerve damages. As our study showed, having a higher prescribed maximum dose point led to an increase in delivered doses large enough to substantially increase the risk of facial paralysis. Regular and rigorous post-treatment monitoring allowed our center to identify this increase in post radiotherapy complications, to analyze its cause, and to define a better and safer prescription practice.

Conclusion

Cranial nerves preservation is the main concern when deciding on the adequate treatment for vestibular schwannomas. Our analysis identified precise dosimetric predictive factors for post-treatment facial palsy and showed that a maximum dose point prescribed over 30Gy led to a significant increase in facial nerve damages with no improvement on local tumor control.

References

1. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for Vestibular Schwannomas: A Critical Review. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2011 Mar;79(4):985–97.
2. Hunter JB, Francis DO, O’Connell BP, Kabagambe EK, Bennett ML, Wanna GB, et al. Single Institutional Experience With Observing 564 Vestibular Schwannomas: Factors Associated With Tumor Growth. *Otol Neurotol*. 2016 Dec;37(10):1630–6.
3. Caye-Thomasen P, Hansen S, Dethloff T, Stangerup S-E, Thomsen J. Sublocalization and volumetric growth pattern of intracanalicular vestibular schwannomas. *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1131–5.
4. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci*. 2016 Oct;32:1–8.
5. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):163–7.
6. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncology*. 2020 Jan 11;22(1):31–45.
7. Pollock BE, Driscoll CLW, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, et al. Patient Outcomes After Vestibular Schwannoma Management: a Prospective Comparison of Microsurgical Resection and Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery*. 2006 Jul 1;59(1):77–85.
8. Myrseth E, Møller P, Pedersen P-H, Lund-Johansen M. VESTIBULAR SCHWANNOMA. *Neurosurgery*. 2009 Apr 1;64(4):654–63.
9. Régis J, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery*. 2002 Nov;97(5):1091–100.
10. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai W-Y, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2002 Dec;54(5):1410–21.
11. Pollock BE, Lunsford DL, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, et al. Outcome Analysis of Acoustic Neuroma Management: A Comparison of Microsurgery and Stereotactic Radiosurgery: 215. *Neurosurgery*. 1995 Jan;36(1):215–29.
12. Apicella G, Paolini M, Deantonio L, Masini L, Krengli M. Radiotherapy for vestibular schwannoma: Review of recent literature results. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016 Aug;21(4):399–406.
13. Soltys SG, Milano MT, Xue J, Tomé WA, Yorke E, Sheehan J, et al. Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Tumor Control Probability Analyses and

- Recommended Reporting Standards. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 May 1;110(1):100–11.
14. Mahboubi H, Sahyouni R, Moshtaghi O, Tadokoro K, Ghavami Y, Ziai K, et al. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jul;157(1):7–15.
 15. Lerner DK, Lee D, Naples JG, Brant JA, Bigelow D, Alonso-Basanta M, et al. Factors Associated With Facial Nerve Paresis Following Gamma Knife for Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol*. 2020 Jan;41(1):e83–8.
 16. Combs SE, Baumert BG, Bendszus M, Bozzao A, Brada M, Fariselli L, et al. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Mar;156:80–94.
 17. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*. 1978 Dec;34(4):541–54.
 18. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Biometrics*. 1999 Jun 1;94(446):496–509.
 19. Pialat P-M, Fieux M, Tringali S, Beldjoudi G, Pommier P, Tanguy R. Vestibular Schwannoma: Results of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy. *Advances in Radiation Oncology*. 2021 Jul;6(4):100694.
 20. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, et al. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurg Rev*. 2011 Jul;34(3):265–79.
 21. Kaul V, Cosetti MK. Management of Vestibular Schwannoma (Including NF2). *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2018 Dec;51(6):1193–212.
 22. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 1;68(3):845–51.
 23. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, Konishi M, Tanaka C, Nakamura H. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg*. 2009;22:45–62.
 24. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Fang S, Aranda D, Cheung SW, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol*. 2009 May;93(1):41–8.
 25. Rudman KL, Rhee JS. Habilitation of Facial Nerve Dysfunction After Resection of a Vestibular Schwannoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2012 Apr;45(2):513–30.
 26. Kumral TL, Uyar Y, Berkiten G, Mutlu AT, Ataç E, Sünnetçi G, et al. How to Rehabilitate Long-Term Facial Paralysis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015 May;26(3):831–5.

27. Chow K-H, Ajlan A, Ho A, Li G, Soltys S. Facial nerve paralysis occurring 4 days following stereotactic radiosurgery for a vestibular schwannoma. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(1):262.
28. Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Bova FJ, Kubilis PS. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery*. 2001 Sep;95(3):440–9.

Tables and Figures

Table 1 - Baseline patient, tumor and treatment characteristics

	Patients (n=88)
Age (years), mean±std	63 ± 13
Gender, n(%)	
<i>Female</i>	53 (60%)
<i>Male</i>	35 (40%)
Bilateral, n(%)	4 (4.5%)
Prior surgical resection or radiation therapy, n(%)	5 (6%)
Symptoms prior to treatment, n(%)	
<i>Facial nerve palsy</i>	8 (9%)
<i>Trigeminal nerve dysesthesia or neuralgia</i>	10 (11%)
<i>Vestibular symptoms</i>	46 (52%)
<i>Hearing loss</i>	80 (91%)
<i>Tinnitus</i>	44 (50%)
<i>Headaches</i>	9 (10%)
Initial Koos grade, n(%)	
<i>I</i>	4 (5%)
<i>II</i>	56 (64%)
<i>III</i>	17 (19%)
<i>IV</i>	11 (12%)
Max tumor diameter (mm) , median (IQR)	15 (4 - 30)
Tumor volume (cm³), median (IQR)	1.59 (0.70-3.32)
Maximum dose point, n(%)	
≤30Gy	58 (66%)
33Gy	30 (34%)
Total dose received (Gy)/Fractionation schedule, n(%)	
23.1 / 3 fractions @70%	58 (66%)
20 / 4 fractions @80%	5 (6%)
21 / 3 fractions @80%	9 (10%)
24 / 3 fractions @80%	10 (11%)
25 / 5 fractions @80%	6 (7%)
Gross target volume, median (IQR)	
<i>size (cm³)</i>	0.86 (0.41-1.8)
<i>minimum dose (Gy)</i>	24.1 (22.54-26.87)
<i>average dose (Gy)</i>	28.93 (27.73-30.43)
<i>maximum dose (Gy)</i>	31.53 (30-33)
Planning target volume, median (IQR)	
<i>size (cm³)</i>	2.49 (1.43-4.14)
<i>minimum dose (Gy)</i>	22.09 (19.44-23.02)
<i>average dose (Gy)</i>	27.58 (26.85-28.05)
<i>maximum dose (Gy)</i>	31.28 (30-33)
Doses received by brainstem, median (IQR)	
<i>mean (Gy)</i>	3.11 (1.93-4.67)
<i>max (Gy)</i>	20.89 (15.59-23.64)

Std : standard deviation ; IQR : interquartile range ; n : frequency

Table 2 – Univariate analyses of predictive factors for facial nerve paralysis

	HR and 95% CI	p-value
Age	0.98 [0.96;1.01]	0.213
Sexe		
<i>F</i>	1	
<i>M</i>	0.99[0.41 ;2.40]	0.986
Prior surgical resection		
<i>no</i>	1	
<i>yes</i>	1.88 [0.46;7.76]	0.382
Tumor volume	0.84 [0.67;1.04]	0.107
GTV size	0.69 [0.46;1.03]	0.069
PTV size	0.84 [0.7;1.01]	0.064
Maximum dose point		
≤30Gy	1	
33Gy	4.51 [1.04;19.6]	0.045
Minimal GTV dose	1.18 [1.03;1.36]	0.017
Maximal GTV dose	1 [0.99;1.01]	0.461
Mean GTV dose	1.45 [1.17;1.79]	0.001
Minimal PTV dose	1.08 [0.92;1.26]	0.356
Maximal PTV dose	1.51 [1.07;2.15]	0.021
Mean PTV dose	1.81 [1.33;2.47]	<.001
Mean brainstem dose	0.82 [0.67;1]	0.053
Maximal brainstem dose	1.01 [0.94;1.09]	0.758

HR : hazard ratio ; *CI* : confidence interval ; *GTV* : gross tumor volume ; *PTV* : planning tumor volume

Table 3 – Analysis of the identified threshold doses on the risk of facial paralysis

	Number of facial palsies / Number of patients	2-years cumulative incidence of facial palsy	p-value	HR and 95% CI
Minimal GTV dose			0.019	
<22 Gy	0/15	0		-
≥22 Gy	20/73	29.8% [19.2%;41.1%]		NC
Mean GTV dose			0.024	
<29 Gy	6/48	13.4% [5.4%;25.1%]		1
≥29 Gy	14/40	36.7% [21.6%;52%]		2.84 [1.10;7.36]
Maximal PTV dose			0.013	
<32 Gy	2/32	6.8% [1.2%;19.9%]		1
≥32 Gy	18/56	33.2% [21%;45.9%]		5.09 [1.17;22.15]
Mean PTV dose			0.002	
<27 Gy	0/25	0		-
≥27 Gy	20/63	33.9% [22%;46.2%]		NC

HR : hazard ratio ; CI : confidence interval ; GTV : gross tumor volume ; PTV : planning tumor volume ; NC : not computed

Figure 1 – Cumulative incidence of facial paralysis over 2 years after treatment

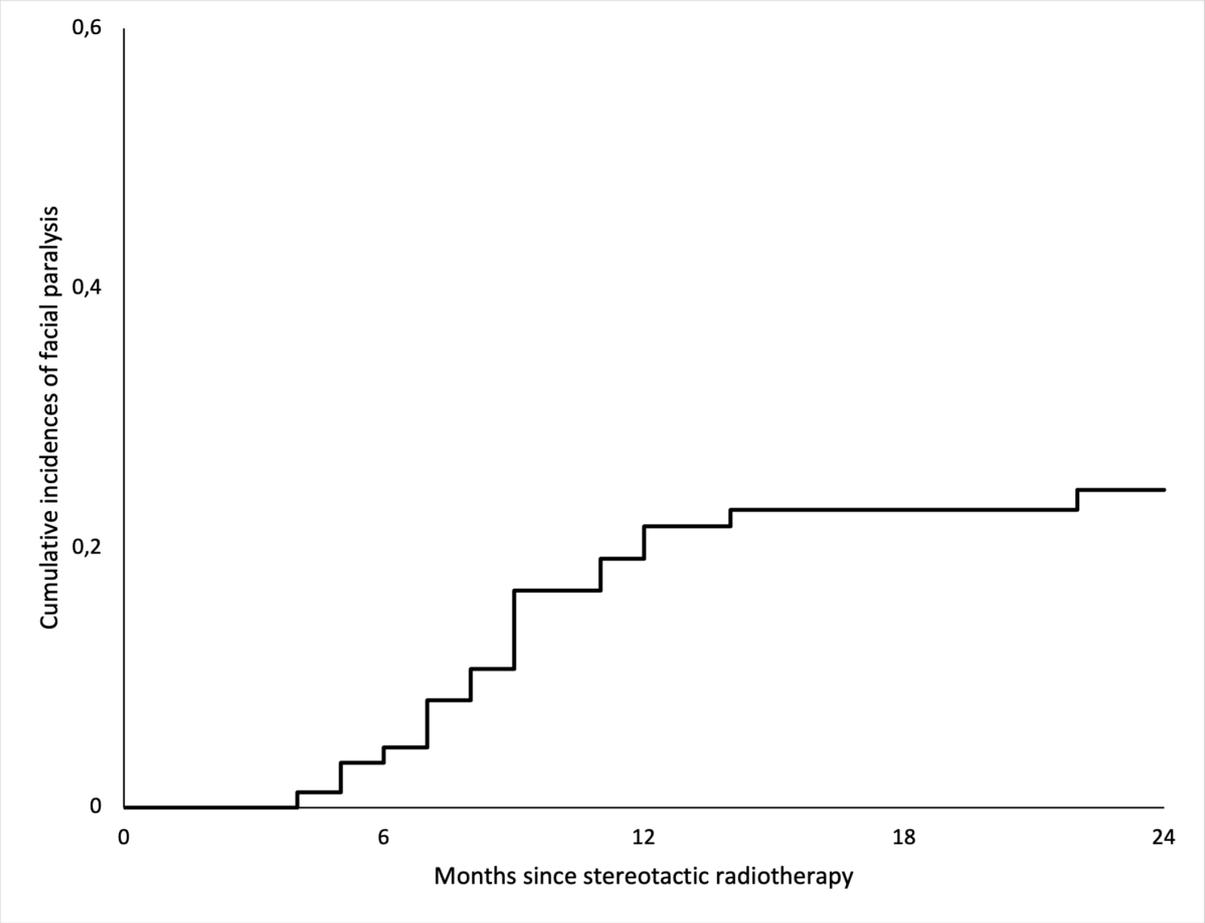
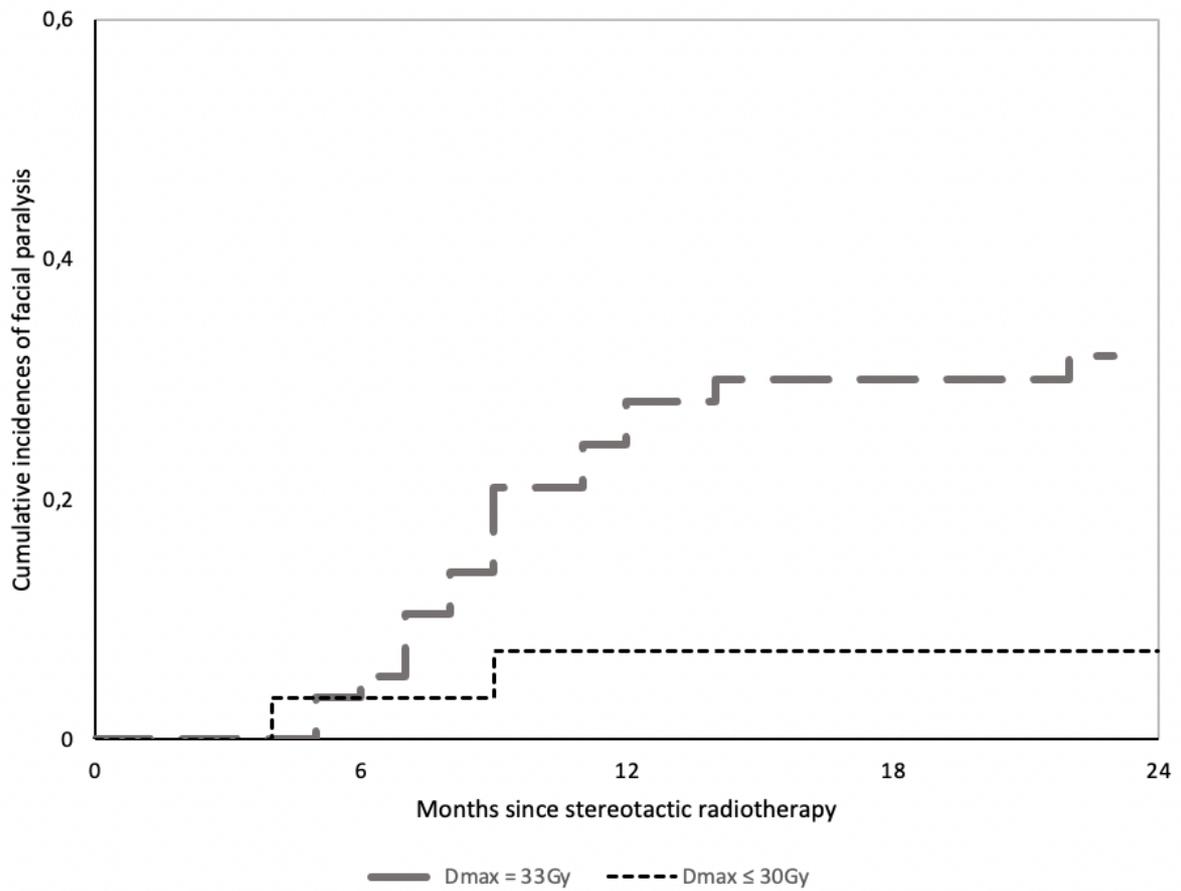
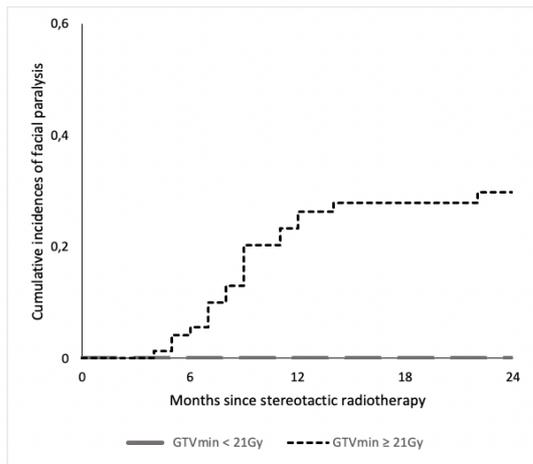


Figure 2 – Cumulative incidences of facial paralysis when Dmax = 33Gy and when Dmax ≤ 30 Gy

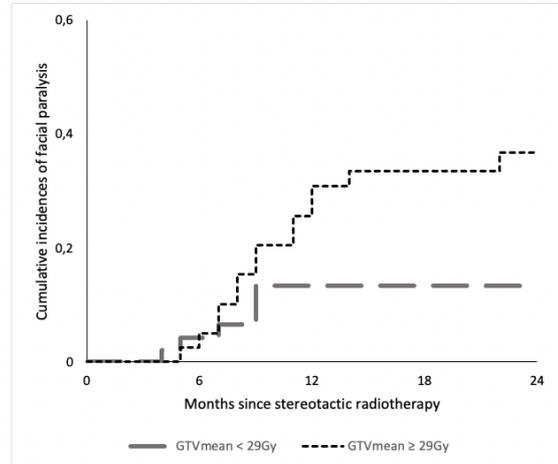


At risk	0	6	12	18	24
Dmax = 33Gy	58	55	42	37	32
Dmax ≤ 30Gy	30	26	23	17	13

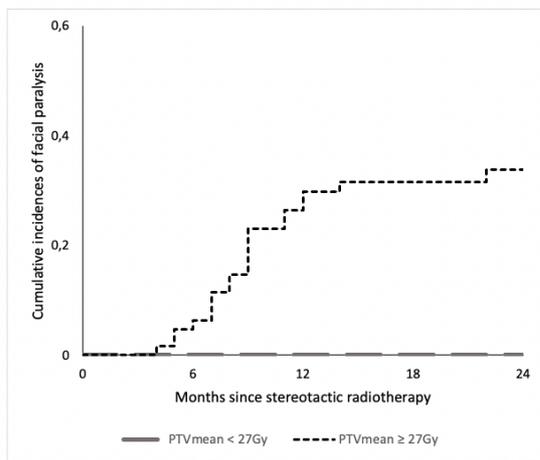
Figure 3 – Cumulative incidences of facial paralysis for (a) GTVmin, (b) GTVmean, (c) PTVmean and (d) PTVmax when above or under their respective threshold



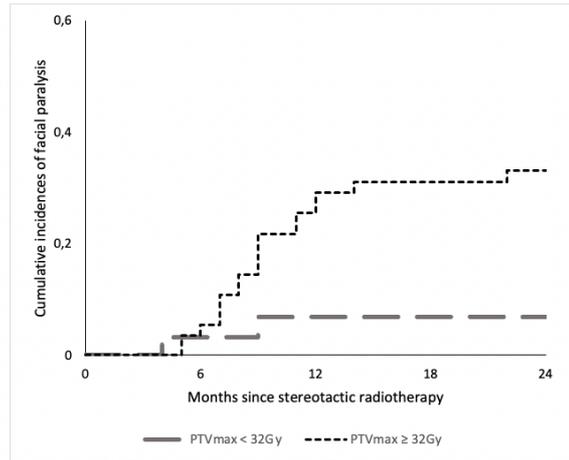
At risk	0	6	12	18	24
GTVmin < 21Gy	15	15	14	14	11
GTVmin ≥ 21Gy	73	66	51	40	34



At risk	0	6	12	18	24
GTVmean < 29Gy	48	43	37	31	27
GTVmean ≥ 29Gy	40	38	28	23	18



At risk	0	6	12	18	24
PTVmean < 27Gy	25	24	22	21	18
PTVmean ≥ 27Gy	63	58	43	33	27



At risk	0	6	12	18	24
PTVmax < 32Gy	32	28	25	19	15
PTVmax ≥ 32Gy	56	53	40	35	30

DISCUSSION

1. Caractéristiques de la cohorte étudiée

Entre 2010 et 2020, 88 patients ont été traités d'un schwannome vestibulaire par radiothérapie stéréotaxique CyberKnife® (CK) à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL). L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 63 ans, et le suivi médian était de 37 mois. Avant radiothérapie, 8 patients (9% de la cohorte) présentaient une paralysie faciale initiale. Chaque patient a été présenté en RCP des schwannomes vestibulaires.

Pendant notre période d'observation, plusieurs schémas de radiothérapie ont été utilisés. Le schéma prédominant était une dose de 23.1 Gy délivrée en 3 fractions et prescrite sur l'isodose 70%, ce qui correspondait à une dose maximale de 33 Gy ($D_{max} = \text{dose prescrite} / \text{isodose de prescription}$). Ce schéma a été réalisé chez 58 patients, soit 66% de notre cohorte.

Les autres schémas de traitement utilisés (à savoir 24 Gy en 3 fractions, 20 Gy en 4 fractions, 21 Gy en 3 fractions) étaient prescrits sur l'isodose 80% et présentaient une D_{max} allant de 24.96 Gy à 30 Gy. Cette diversité de schémas thérapeutiques s'explique par l'évolution des pratiques de service sur plus d'une décennie et de la volonté de progressivement homogénéiser les doses et modalités de prescription pour l'ensemble de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale (métastases, tumeurs primitives, tumeurs bénignes).

2. Taux d'incidence de paralysie faciale après radiothérapie

Pour notre étude, nous avons défini la paralysie faciale post-radiothérapie :

- Soit comme l'apparition d'une paralysie faciale de stade II ou supérieur selon la classification de House-Brackmann, objectivement diagnostiquée par un médecin ;
- Soit comme la majoration d'une paralysie faciale déjà présente avant traitement, la classant après la radiothérapie à un stade supérieur selon House-Brackmann, également objectivement constatée par un médecin.

Sur les 88 patients de la cohorte, 20 patients ont développé une paralysie faciale dans les deux années suivant la radiothérapie : 18 ne présentaient pas de paralysie avant le traitement, et 2 ont montré une aggravation de leur paralysie faciale initiale. Pour les 6 autres patients avec paralysie faciale préexistante, 4 ont montré une paralysie stable après radiothérapie et 2 ont présenté une rapide amélioration quelques mois après traitement.

La majorité des paralysies faciales après radiothérapie était classée stade II (pour 5 patients, soit 29% de la cohorte) et stade III (6 patients, 35%). Trois patients (18%) ont présenté une paralysie de stade IV, et trois autres (18%) de stades V ou VI. La paralysie faciale présentée par 3 patients n'a pas pu être classée par manque de précision dans les courriers médicaux sur l'identification des muscles faciaux déficitaires et la sévérité des symptômes. Tous ces patients ont reçu une corticothérapie de courte durée lors du diagnostic de paralysie faciale post-radiothérapie, et ont été adressés à un médecin rééducateur spécialiste pour bilan et traitement.

Le taux d'incidence cumulée de paralysie faciale à 2 ans sur notre cohorte était de 24%, avec un délai médian de survenue de 9 mois après radiothérapie. Ce résultat est significativement supérieur aux taux publiés dans les séries sur la radiothérapie stéréotaxique du schwannome vestibulaire. Une méta-analyse de 2017 (39) s'intéressant à 800 patients traités entre 1998 et 2012 par CyberKnife® retrouve un taux de paralysie faciale à 2 ans de 2.0%, un contrôle tumoral local de 96.3% et une préservation auditive de 79.1%, avec des doses marginales tumorales s'étalant de 14 à 25 Gy. Une série récente de 2021 (40) regroupant 82 patients traités par CK, avec des schémas de 3x7Gy et 5x5Gy prescrits sur l'isodose 80%, rapporte des résultats similaires avec des taux de contrôle tumoral de 96% et de paralysie faciale de 2.4%.

Les publications (5,25,41,53–56) s'intéressant au traitement par radiochirurgie rapportent, pour des séances uniques avec des doses marginales tumorales de 12 à 14 Gy, des taux de contrôle tumoral à 5 ans situés entre 90 et 99%, avec des paralysies faciales chez 0 à 5% des patients.

3. Impact de la dose maximale prescrite sur la paralysie faciale

Face à un taux de paralysie faciale après radiothérapie plus élevée dans notre cohorte que dans les études publiées, nous avons donc cherché à en identifier la cause, et en particulier à trouver des facteurs dosimétriques prédictifs de paralysie faciale.

Les facteurs de risque consensuels (57,58) de paralysie faciale après radiothérapie stéréotaxique sont un volume tumoral supérieur à 1.5 cm³, un âge lors du traitement supérieur à 60 ans, une résection chirurgicale première, et des doses élevées reçues par le tronc cérébral. Dans notre cohorte, aucun de ces facteurs n'apparaissait comme significatif pour expliquer la survenue de paralysie faciale.

Notre analyse univariée a montré que le principal facteur prédictif de paralysie faciale dans notre cohorte était la dose maximale prescrite D_{max}. En effet, les patients ayant été traités avec le schéma où la D_{max} était de 33 Gy présentaient un risque relatif (HR) de 4.51 par rapport aux patients traités avec les schémas où la D_{max} était inférieure ou égale à 30 Gy. Plus précisément, le taux d'incidence à 2 ans de paralysie faciale s'élevait à 32% pour une D_{max} à 33 Gy, mais n'était que de 7% pour une D_{max} inférieure à 30 Gy, soit un taux bien plus proche de ceux retrouvés dans la littérature. On a ainsi pu distinguer deux sous-groupes : un sous-groupe à haut risque de paralysie faciale ayant été traité avec le schéma à D_{max}=33Gy, et un sous-groupe à bas risque de paralysie faciale ayant reçu les schémas à D_{max} ≤ 30Gy.

En analysant les données dosimétriques de ces deux sous-groupes, on retrouvait des différences significatives de doses délivrées sur les volumes tumoraux. Ainsi, la dose moyenne reçue par le GTV était de 29.6 Gy pour le sous-groupe de haut risque contre 26.3 Gy pour le sous-groupe de bas risque, la dose moyenne reçue par le PTV était de 27.7 Gy contre 25.4 Gy et la dose maximale reçue par le PTV était en moyenne de 32.8 Gy contre 28.3 Gy.

4. Identification des facteurs dosimétriques prédictifs de paralysie faciale

Des doses délivrées élevées sur le volume tumoral (GTV ou PTV) semblent donc être un facteur prédictif d'atteinte du nerf facial bien plus significatif que l'âge, le volume tumoral ou les doses reçues par le tronc cérébral. En effet, le risque de paralysie faciale augmentait de façon proportionnelle et significativement avec la dose moyenne reçue par le GTV (HR=1.45), la dose minimale reçue par le GTV (HR=1.18), la dose moyenne reçue par le PTV (HR=1.81) et la dose maximale reçue par le PTV (HR=1.51).

Pour préciser ce constat, nous avons réalisé une seconde analyse statistique consistant à identifier des valeurs seuil de dose au-delà desquelles le risque de paralysie faciale était maximal. Ainsi, pour une dose moyenne reçue par le GTV supérieure à 29 Gy, le taux de paralysie faciale à 2 ans était de 36.7%, contre 13.4% en-dessous de 29 Gy. De la même façon, une dose maximale reçue par le PTV de plus de 32 Gy impliquait un taux de 33.2%, contre 6.9% sous ce seuil.

Plus surprenant, une dose moyenne reçue par le PTV au-dessus de 27 Gy entraînait un taux de paralysie faciale de 33.9%, mais aucune paralysie faciale ne s'est déclarée en-dessous de 27 Gy. De même, pour une dose minimale reçue par le GTV supérieure à 22 Gy, le taux de paralysie faciale était de 29.8%, sans qu'aucune paralysie faciale ne se produise sous ce seuil.

La figure 1 décrit l'évolution du taux d'incidence de paralysie faciale après radiothérapie en fonction du nombre de ces seuils dosimétriques dépassés, et on peut y voir un effet additif de ces risques individuels.

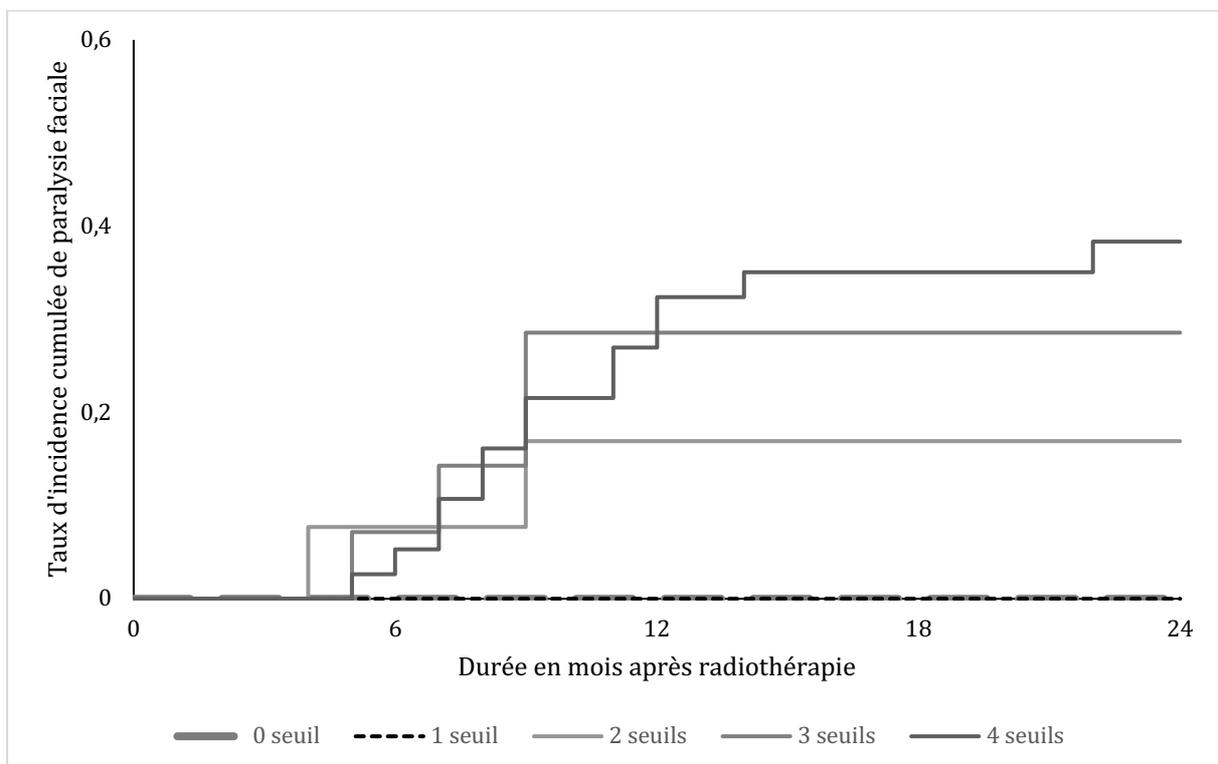


Figure 1 – Taux d'incidence cumulée de paralysie faciale en fonction du nombre de seuils dosimétriques dépassés

5. Taux de contrôle tumoral local

Le taux de contrôle tumoral local, défini par l'absence de récurrence sur les imageries cérébrales de suivi systématique, était de 95% à deux ans, ce qui est similaire aux données publiées. Bien que ce n'était pas l'objectif principal de notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de facteurs dosimétriques prédictifs de rechute tumorale.

Ainsi, la majoration des doses délivrées au GTV et PTV entraînait un sur-risque important de paralysie faciale, sans pour autant avoir un bénéfice significatif sur le contrôle tumoral. Aucune publication n'a en effet démontré une amélioration du contrôle tumoral local avec des doses délivrées plus importantes (59). De plus, il a également été prouvé que diminuer la dose délivrée au volume tumoral impliquait une meilleure conservation de l'audition résiduelle (46). Les résultats de l'analyse de notre cohorte permettent d'étendre également ce constat à la préservation du nerf facial.

6. Limites de l'étude et perspectives

La principale limite de notre étude est le nombre de patients inclus (n=88) qui, bien que suffisant pour obtenir des résultats statistiquement significatifs, se situe dans la tranche inférieure des principales études similaires publiées. Notre suivi médian de 37 mois peut à première vue sembler faible, mais l'apparition ou l'aggravation d'une paralysie faciale se présente dans les deux premières années après la radiothérapie (5). Le délai maximal de survenue d'une paralysie faciale observée dans notre cohorte était en effet de 21 mois.

Nous avons manqué de données cliniques pour suivre de façon précise l'évolution des paralysies faciales après radiothérapie au cours du temps. Une évaluation rigoureuse et complète de l'atteinte des différents groupes musculaires de la face était réalisée chez la majorité de nos patients lors du diagnostic initial de paralysie faciale, mais n'était pas répétée systématiquement au cours du suivi. Ainsi, même si chez la majorité des patients les symptômes s'amélioraient sans toutefois ne jamais complètement disparaître, nous n'avons pas été en mesure de préciser exactement le devenir, au terme du suivi de notre étude, de ces séquelles. A fortiori, l'efficacité du traitement par corticothérapie et de la rééducation spécialisée n'a pu être

finement évaluée ce qui, pour une atteinte entraînant une perte importante de qualité de vie chez nos patients, est une piste d'étude qui nous semblerait importante à développer dans de futurs travaux.

Pour rester le plus rigoureux possible, nous n'avons considéré comme paralysie faciale uniquement les patients présentant des symptômes permettant de les classer en stade II selon House-Brackmann. Ainsi, nous n'avons pas enregistré dans nos événements d'étude les spasmes faciaux, présentés par plusieurs patients, qui pourraient cependant correspondre à des lésions du nerf facial radio-induites. Ces symptômes ne présentent cependant pas le même impact sur la qualité de vie et les activités sociales qu'une véritable paralysie faciale, et leur intérêt en pratique clinique reste donc moindre.

7. Conclusion

Grâce à plus d'une décennie d'expérience en radiothérapie stéréotaxique des schwannomes vestibulaires, au cours de laquelle différents schémas de prescription ont été utilisés, nous avons pu réaliser une analyse dosimétrique fine, non disponible dans la littérature à notre connaissance, permettant une meilleure compréhension des atteintes du nerf facial après radiothérapie stéréotaxique.

Notre étude montre ainsi qu'une majoration des doses délivrées sur les volumes tumoraux entraîne un sur-risque de paralysie faciale post-radiothérapie sans bénéfice supplémentaire sur le contrôle tumoral local. Notre analyse statistique a identifié des facteurs dosimétriques qui entraînent une majoration significative de paralysie faciale : une dose maximale prescrite au-delà de 30 Gy, une dose minimale au GTV supérieure à 22 Gy, une dose moyenne au GTV supérieure à 29 Gy, une dose moyenne au PTV supérieure à 27 Gy et une dose maximale au PTV supérieure à 32 Gy.

L'identification de ces doses-seuils, conduisant à un sur-risque de séquelles post-thérapeutiques, nous a conduit à modifier nos pratiques de prescription et de validation des dosimétries, pour plus de sécurité pour nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roosli C, Linthicum FH, Cureoglu S, Merchant SN. What is the site of origin of cochleovestibular schwannomas? *Audiol Neurootol*. 2012;17(2):121-5.
2. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 30 oct 2020;22(Supplement_1):iv1-96.
3. Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hatef J, Friedman AH, Adamson C. Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *J Neurosurg*. juill 2013;119(1):121-30.
4. Tos M, Stangerup S-E, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. févr 2004;130(2):216-20.
5. Kaul V, Cosetti MK. Management of Vestibular Schwannoma (Including NF2). *Otolaryngologic Clinics of North America*. déc 2018;51(6):1193-212.
6. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg*. janv 2010;112(1):163-7.
7. Kirchmann M, Karnov K, Hansen S, Dethloff T, Stangerup S-E, Caye-Thomasen P. Ten-Year Follow-up on Tumor Growth and Hearing in Patients Observed With an Intracanalicular Vestibular Schwannoma. *NEUROSURGERY*. janv 2017;80(1):49-56.
8. Fayad JN, Semaan MT, Lin J, Berliner KI, Brackmann DE. Conservative Management of Vestibular Schwannoma: Expectations Based on the Length of the Observation Period. *Otology & Neurotology*. août 2014;35(7):1258-65.
9. Olshan M, Srinivasan VM, Landrum Do T, Sataloff RT. Acoustic Neuroma: An Investigation of Associations between Tumor Size and Diagnostic Delays, Facial Weakness, and Surgical Complications. *Ear Nose Throat J*. août 2014;93(8):304-16.
10. Hunter JB, Francis DO, O'Connell BP, Kabagambe EK, Bennett ML, Wanna GB, et al. Single Institutional Experience With Observing 564 Vestibular Schwannomas: Factors Associated With Tumor Growth. *Otol Neurotol*. déc 2016;37(10):1630-6.
11. Caye-Thomasen P, Hansen S, Dethloff T, Stangerup S-E, Thomsen J. Sublocalization and volumetric growth pattern of intracanalicular vestibular schwannomas. *Laryngoscope*. juill 2006;116(7):1131-5.
12. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci*. oct 2016;32:1-8.
13. Moffat DA, Baguley DM, von Blumenthal H, Irving RM, Hardy DG. Sudden deafness in vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol*. févr 1994;108(2):116-9.

14. Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, Evans DG. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2 janv 2018;18(1):29-39.
15. Tveiten OV, Carlson ML, Goplen F, Vassbotn F, Link MJ, Lund-Johansen M. Long-term Auditory Symptoms in Patients With Sporadic Vestibular Schwannoma: An International Cross-Sectional Study. *Neurosurgery*. août 2015;77(2):218-27; discussion 227.
16. Stangerup S-E, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. Hearing outcomes of vestibular schwannoma patients managed with « wait and scan »: predictive value of hearing level at diagnosis. *J Laryngol Otol*. mai 2010;124(5):490-4.
17. Andersen JF, Nilsen KS, Vassbotn FS, Møller P, Myrseth E, Lund-Johansen M, et al. Predictors of vertigo in patients with untreated vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. avr 2015;36(4):647-52.
18. Schmidt RF, Boghani Z, Choudhry OJ, Eloy JA, Jyung RW, Liu JK. Incidental vestibular schwannomas: a review of prevalence, growth rate, and management challenges. *FOC*. sept 2012;33(3):E4.
19. Hentschel M, Scholte M, Steens S, Kunst H, Rovers M. The diagnostic accuracy of non-imaging screening protocols for vestibular schwannoma in patients with asymmetrical hearing loss and/or unilateral audiovestibular dysfunction: a diagnostic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. août 2017;42(4):815-23.
20. Dunn IF, Bi WL, Mukundan S, Delman BN, Parish J, Atkins T, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 1 févr 2018;82(2):E32-4.
21. Stangerup S-E, Caye-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am*. avr 2012;45(2):257-68, vii.
22. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Rutkowski MJ, Fang S, Cheung SW, et al. Beyond audiofacial morbidity after vestibular schwannoma surgery. *J Neurosurg*. févr 2011;114(2):367-74.
23. Sughrue ME, Yang I, Rutkowski MJ, Aranda D, Parsa AT. Preservation of facial nerve function after resection of vestibular schwannoma. *Br J Neurosurg*. déc 2010;24(6):666-71.
24. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncology*. 11 janv 2020;22(1):31-45.
25. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, et al. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurg Rev*. juill 2011;34(3):265-79.

26. Maniakas A, Saliba I. Conservative Management Versus Stereotactic Radiation for Vestibular Schwannomas: A Meta-Analysis of Patients With More Than 5 Years' Follow-Up. *Otology & Neurotology*. févr 2012;33(2):230-8.
27. Pollock BE, Driscoll CLW, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, et al. Patient Outcomes After Vestibular Schwannoma Management: a Prospective Comparison of Microsurgical Resection and Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery*. 1 juill 2006;59(1):77-85.
28. Mahboubi H, Ahmed OH, Yau AY, Ahmed YC, Djalilian HR. Complications of Surgery for Sporadic Vestibular Schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. févr 2014;150(2):275-81.
29. German MA, Zardouz S, Sina MK, Ziai K, Djalilian HR. Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: A Survey of Current Practice Patterns of Neurotologists. *Otology & Neurotology*. juill 2011;32(5):834-7.
30. Casentini L, Fornezza U, Perini Z, Perissinotto E, Colombo F. Multisession stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas. *JNS*. avr 2015;122(4):818-24.
31. Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT, Lee E, Oyelese A, Adler JR. Staged Stereotactic Irradiation for Acoustic Neuroma. *Neurosurgery*. 1 juin 2005;56(6):1254-63.
32. Karam SD, Tai A, Strohl A, Steehler MK, Rashid A, Gagnon G, et al. Frameless Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: A Single-Institution Experience. *Front Oncol*
33. Hansasuta A, Choi CYH, Gibbs IC, Soltys SG, Tse VCK, Lieberman RE, et al. Multisession Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Single-Institution Experience With 383 Cases. *Neurosurgery*. 1 déc 2011;69(6):1200-9.
34. Adler Jr. JR, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: A Frameless Robotic System for Radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;69(1-4):124-8.
35. Yu C, Jozsef G, Apuzzo MLJ, Petrovich Z. Dosimetric Comparison of CyberKnife with Other Radiosurgical Modalities for an Ellipsoidal Target. *Neurosurgery*. 1 nov 2003;53(5):1155-63.
36. Gibbs IC. Frameless image-guided intracranial and extracranial radiosurgery using the Cyberknife™ robotic system. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2006;10(5):283-7.
37. Ishihara H, Saito K, Nishizaki T, Kajiwara K, Nomura S, Yoshikawa K, et al. CyberKnife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma. *Minim Invasive Neurosurg*. oct 2004;47(5):290-3.
38. Ju DT, Lin JW, Lin MS, Lee LM, Tseng HM, Wei CP, et al. Hypofractionated CyberKnife stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas with and without association to neurofibromatosis Type 2. In: Chiu W-T, Chiang Y-H, Kao M-C, Hung C-C, Lin S-Z, Chen H-J, et al., éditeurs. *Reconstructive Neurosurgery [Internet]*. Vienna: Springer Vienna; 2008

39. Mahboubi H, Sahyouni R, Moshtaghi O, Tadokoro K, Ghavami Y, Ziai K, et al. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 2017;157(1):7-15.
40. Pialat P-M, Fieux M, Tringali S, Beldjoudi G, Pommier P, Tanguy R. Vestibular Schwannoma: Results of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy. *Advances in Radiation Oncology.* juill 2021;6(4):100694.
41. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for Vestibular Schwannomas: A Critical Review. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* mars 2011;79(4):985-97.
42. Meijer OWM, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ. Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2003;56(5):1390-6.
43. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *FOC.* sept 2012;33(3):E8.
44. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Kuramitsu S, Yamamoto T. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* mars 2013;118(3):557-65.
45. Putz F, Müller J, Wimmer C, Goerig N, Knippen S, Iro H, et al. Stereotactic radiotherapy of vestibular schwannoma: Hearing preservation, vestibular function, and local control following primary and salvage radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* mars 2017;193(3):200-12.
46. Delbrouck C, Hassid S, Choufani G, De Witte O, Devriendt D, Massager N. Hearing outcome after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: a prospective Belgian clinical study. *B-ENT.* 2011;7 Suppl 17:77-84.
47. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open.* 2013;3(2):e001345.
48. Bruins TE, van Veen MM, Kleiss IJ, Broekstra DC, Dijkstra PU, Ingels KJAO, et al. Interpreting Quality-of-Life Questionnaires in Patients with Long-Standing Facial Palsy. *Facial Plast Surg Aesthet Med.* 1 juill 2021;
49. Luijmes RE, Pouwels S, Beurskens CHG, Kleiss IJ, Siemann I, Ingels KJAO. Quality of life before and after different treatment modalities in peripheral facial palsy: A systematic review. *Laryngoscope.* mai 2017;127(5):1044-51.
50. Kumral TL, Uyar Y, Berkiten G, Mutlu AT, Ataç E, Sünnetçi G, et al. How to Rehabilitate Long-Term Facial Paralysis. *Journal of Craniofacial Surgery.* mai 2015;26(3):831-5.
51. Rudman KL, Rhee JS. Habilitation of Facial Nerve Dysfunction After Resection of a Vestibular Schwannoma. *Otolaryngologic Clinics of North America.* avr 2012;45(2):513-30.

52. Cronin GW, Steenerson RL. The effectiveness of neuromuscular facial retraining combined with electromyography in facial paralysis rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 2003;128(4):534-8.
53. Lerner DK, Lee D, Naples JG, Brant JA, Bigelow D, Alonso-Basanta M, et al. Factors Associated With Facial Nerve Paresis Following Gamma Knife for Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol.* janv 2020;41(1):e83-8.
54. Chopra R, Kondziolka D, Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2007;68(3):845-51.
55. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, Konishi M, Tanaka C, Nakamura H. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg.* 2009;22:45-62.
56. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Fang S, Aranda D, Cheung SW, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol.* mai 2009;93(1):41-8.
57. Chow K-H, Ajlan A, Ho A, Li G, Soltys S. Facial nerve paralysis occurring 4 days following stereotactic radiosurgery for a vestibular schwannoma. *Asian J Neurosurg.* 2019;14(1):262.
58. Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Bova FJ, Kubilis PS. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery.* sept 2001;95(3):440-9.
59. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, et al. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma: Clinical article. *JNS.* avr 2010;112(4):851-9.

RESUME DE LA THESE

Objectif : La paralysie faciale après radiothérapie stéréotaxique des schwannomes vestibulaires est un effet indésirable rare du traitement mais ayant un impact potentiellement majeur sur la qualité de vie des patients. Notre étude avait pour objectif d'identifier et d'analyser des facteurs dosimétriques prédictifs de paralysie faciale après radiothérapie.

Matériels et Méthodes : Cette étude rétrospective française monocentrique a inclus tous les patients traités entre 2010 et 2020 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine par radiothérapie stéréotaxique CyberKnife pour un schwannome vestibulaire. 88 patients ont été inclus. Différents schémas de traitement ont été réalisés pendant la durée d'observation, l'un prescrit sur l'isodose 70% (3x7.7 Gy) et les autres prescrits sur l'isodose 80% (4x5 Gy, 3x7 Gy, 3x8 Gy)

Résultats : La durée de suivi moyenne était de 37 mois (avec un intervalle de 7 à 96 mois). Parmi les 88 patients traités, 20 patients (23%) ont développé une paralysie faciale après leur radiothérapie. Le taux de contrôle tumoral à 2 ans était de 95% et le taux global de paralysie faciale à 2 ans était de 24%. Les schémas de traitement avec une dose maximale prescrite (Dmax) de 33 Gy présentaient un sur-risque significatif de paralysie faciale par rapport aux schémas avec une Dmax de 30 Gy ou moins (HR=4.51, 95% CI=[1.04;19.6], p=0.045). Le taux de paralysie faciale à 2 ans était de 32% [20% ;44%] quand Dmax=33Gy contre 7% [1% ;21%] quand Dmax ≤ 30Gy. Nous avons identifié trois facteurs dosimétriques significativement prédictifs de paralysie faciale après radiothérapie : une dose moyenne au GTV de plus de 29 Gy (HR=2.84, 95% CI=[1.10;7.36], p=0.024), une dose moyenne au PTV de plus de 27 Gy (HR=10.52, 95% CI=[1.39;79.76], p=0.002) et une dose maximale au PTV de 33 Gy (HR=5.09, 95% CI=[1.17;22.15], p=0.013).

Conclusion : Une dose maximale prescrite Dmax inférieure ou égale à 30 Gy diminue significativement le risque de paralysie faciale après radiothérapie stéréotaxique sans perte d'efficacité sur le contrôle tumoral local.

TITRE EN ANGLAIS : Dosimetric predictive factors for facial nerve paralysis after CyberKnife stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: a 10-year single institution experience

THESE : Médecine spécialisée, année 2022

MOTS CLES : vestibular schwannoma ; CyberKnife ; stereotactic radiotherapy ; facial paralysis

INTITULE ET ADRESSE

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
